



TITLE:

Application of Complement Component 4d
Immunohistochemistry to ABO-Compatible
and ABO-Incompatible Liver
Transplantation(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Salah, Adeeb Ahmed Kassim

CITATION:

Salah, Adeeb Ahmed Kassim. Application of Complement Component 4d Immunohistochemistry to ABO-Compatible and ABO-Incompatible Liver Transplantation. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18871>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	SALAH ADEEB AHMED KASSIM
論文題目	Application of Complement Component 4d Immunohistochemistry to ABO-Compatible and ABO-Incompatible Liver Transplantation （ABO 血液型適合および不適合肝移植に対する補体成分 C4d 免疫染色の応用）		
（論文内容の要旨）			
<p>抗体関連拒絶反応 (AMR) は急性および慢性肝グRAFT障害の原因の一つと考えられている。しかし肝移植後の ABO 血液型適合および不適合肝移植後の AMR の診断は困難である。これは、臨床的、組織学的、免疫組織化学的に明瞭な AMR の診断クライテリアが肝臓には未だ存在しない為である。この原因として、過去の研究の多くが選択的かつ後ろ向き研究で、移植肝生検時の抗ドナーHLA 抗体の有無に関するデータが欠如しており、臨床経過と相関する C4d 免疫染色結果の統一的な評価法が確立できていない事があげられる。今回、補体分解産物 C4d 免疫染色が AMR の診断に有用であるかどうかについて、肝生検組織での C4d の染色パターンと生検時の抗ドナー抗体の値の対比を行った。前向き研究で、2011 年 7 月から 10 月の 4 か月間に生検された症例全てを非選択的に研究対象とし、C4d の免疫染色、抗ドナーA/B 抗体および抗ドナーHLA 抗体の測定を全例で行った。AMR の診断には他の固形臓器で使用されている Banff 診断基準を用いた。他の固形臓器にならって、C4d の内皮への線状染色 (対物レンズ 4 倍使用) あるいは 50%以上の門脈域での染色を陽性とした。そして、2 年間これらの患者を経過観察した。ABO 血液型適合肝移植後患者 114 人 (小児 74%、年齢中央値 4.7 歳) と ABO 血液型不適合肝移植後患者 29 人 (小児 38%、年齢中央値 26.3 歳) が検討可能な対象となった。小児で最も頻度の高い原疾患は胆道閉鎖症で、成人ではC型肝炎であった。ほとんどの患者 (98%) が生体肝移植を受けた患者であった。移植前のリンパ球クロスマッチの結果は全例で陰性であった。ABO 血液型適合患者 114 人中 5 人 (4%) と ABO 血液型不適合患者 29 人中 15 人 (52%) が C4d 陽性であった。ABO 血液型適合患者では、後期肝生検 (移植後 30 日以上) の C4d 陽性はステージ 2 以上の線維化と相関し (METAVIR score; $P = 0.01$)、また Luminex 法で測定された平均蛍光強度>5000 の抗ドナーHLA 抗体陽性と相関した ($P = 0.04$)。逆に、抗ドナーHLA 抗体陽性は、ステージ 2 以上の線維化、急性細胞性拒絶、C4d 陽性と相関していた。2 年間の経過観察の間で、C4d 陽性と抗ドナーHLA 抗体はグRAFT喪失とは相関しなかった。ABO 不適合患者では、C4d 陽性はグRAFT不全や線維化と相関しなかった。C4d 陽性であった 15 人中 3 人 (20%) のみで、ABO 血液型不適合グRAFTで AMR の組織学的指標となりうる門脈周囲の出血性浮腫がみられ、抗ドナーA/B 抗体の上昇がみられたのもこれらの患者のみであった。</p> <p>結論として、ABO 血液型適合患者においては、C4d 内皮陽性像は稀であるが臨床的に AMR を伴ったあるいは伴っていない患者の慢性グRAFT障害と関連する可能性が示唆される。一方、ABO 血液型不適合患者においては、C4d 陽性像は抗ドナー A/B 抗体値の上昇の有無に関わらずしばしば認められる現象であり、AMR の診断における意義は乏しいと考えられる。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>移植肝の抗体関連拒絶反応 (AMR) の診断は困難である。AMR の診断における C4d 免疫染色の有用性を調べるため、肝生検での C4d の染色性と生検時の抗ドナー抗体の値の対比を行った。ABO 血液型適合肝移植後 (ABO-C) 患者 114 人と ABO 血液型不適合肝移植後 (ABO-I) 患者 29 人を対象とした。C4d の内皮への線状染色あるいは 50%以上の門脈域での染色を陽性とした。ABO-C 患者 114 人中 5 人 (4%) と ABO-I 患者 29 人中 15 人 (52%) が C4d 陽性であった。ABO-C 患者では、移植後 30 日以上 の C4d 陽性はステージ 2 以上の線維化と相関し ($P = 0.01$)、また Luminex 法での抗ドナーHLA 抗体陽性と相関した ($P = 0.04$)。逆に、抗ドナーHLA 抗体陽性は、ステージ 2 以上の線維化、急性細胞性拒絶、C4d 陽性と相関した。ABO-I 患者では C4d 陽性であった 15 人中 3 人 (20%) のみが急性 AMR を示唆する肝障害と術後抗体価上昇を示した。結論として、ABO-C 患者では C4d 内皮陽性像は稀だが、線維化を伴うグRAFT障害との関連が示唆された。一方、ABO-I 患者では肝障害の有無と関係なく C4d 陽性像となることが多く、抗体値の上昇がない場合は AMR との関連を認めなかった。以上の研究は C4d と肝移植後の拒絶反応の関連の解明に貢献し、病理診断学に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 1 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			